

審査の結果の要旨

氏名 藤田 逸人

【研究１ 新規２型糖尿病感受性遺伝子の探索】

本研究は、２型糖尿病の遺伝素因の解明のため、日本人で得られたゲノムワイド関連解析（GWAS）の結果を基として、1000 Genomes Project で得られたデータを利用して genotype imputation を行い、解析一塩基多型（SNP）数を増やすことで、新たな２型糖尿病感受性遺伝子の探索を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. バイオバンクジャパンサンプルの GWAS データを基に、1000 Genomes Project の東アジア系集団のデータをリファレンスとした genotype imputation で推定された SNP と直接観測された SNP のジェノタイプデータを用いた解析により、候補 SNP を絞り込み、さらに再現性を別パネルで確認したところ、*CTBPI* 遺伝子領域の SNP は、ゲノムワイドに２型糖尿病と関連していた。
2. ２型糖尿病関連形質と *CTBPI* 遺伝子領域の SNP の関係について、コントロールサンプルを用いて調べたが、明らかな関連が認められなかった。
3. ヒトの皮下脂肪、内臓脂肪を用いた発現解析では、*CTBPI* 遺伝子の発現は皮下脂肪に比べて内臓脂肪で有意に低下していた。*CTBPI* 遺伝子周囲の遺伝子については、皮下脂肪と内臓脂肪で発現に差は認められなかった。*CTBPI* 遺伝子は、脂肪細胞においてインスリン抵抗性を惹起する遺伝子の抑制に関与するという報告と合わせると、*CTBPI* 遺伝子が、脂肪組織でのインスリン抵抗性改善に関与する可能性が示唆された。

【研究２ 欧米で報告された２型糖尿病指標と関連する遺伝子についての日本人サンプルを用いた追試】

人種間でアレル頻度の違いや遺伝素因の違いがあると考えられており、欧米人で同定された遺伝子が、日本人においても同様の関連を認めるかを調べる必要性がある。本研究では、MAGIC (the Meta-Analyses of Glucose and Insulin-related traits Consortium) で同定された遺伝子が、日本人においても空腹時血糖や２型糖尿病との関連を認めるかについて調査し、下記の結果を得ている。

1. *GCKR*、*DGKB-TMEM195* 遺伝子は日本人でも２型糖尿病と一貫して関連しており、*DGKB-TMEM195*、*GCKR* 遺伝子が複数の人種における２型糖尿病感受性遺

伝子と考えられた。

2. 欧米人では、*GLIS3* 遺伝子は2型糖尿病と関連が認められず、正常範囲内での血糖上昇にのみ関連していたが、本研究において、*GLIS3* 遺伝子の SNP が2型糖尿病と有意に関連しており、欧米での仮説は少なくとも東アジア人においては当てはまらないと考えられた。

以上、本論文は日本人の GWAS および 1000 Genomes Project データを利用した genotype imputation を用いた解析により、*CTBP1* 遺伝子が日本人の2型糖尿病感受性遺伝子であることを同定し、さらに脂肪組織を用いた発現解析から、*CTBP1* 遺伝子は脂肪組織インスリン抵抗性の改善に関与する可能性を見出した。欧米で報告された2型糖尿病指標と関連する遺伝子についての日本人サンプルを用いた追試では、*GLIS3* 遺伝子の SNP が日本人において2型糖尿病感受性遺伝子であることを見出した。本研究の結果は、将来的な2型糖尿病の病態の解明、新たな創薬や新規治療法の開発につながると期待され、学位授与に値するものと考えられる。